

## بررسی تأثیر کتامین و میدازولام در کاهش نیاز به مسکن پس از بی‌حسی نخاعی در سزارین انتخابی

سپاوش جبارزاده\*<sup>۱</sup>، امین عبدالله‌زاده فرد<sup>۲</sup>، لیلا نوروزی<sup>۳</sup>، سیما اشنوئی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۷/۰۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۱۰/۰۸

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** کنترل درد حاد پس از سزارین به خاطر اهمیت تماس اولیه مادر و نوزاد از توجه خاصی برخوردار است و دو گروه اصلی داروهای ضد درد اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی برای کنترل درد بعد از سزارین شناخته شده‌اند که استفاده از اپیوئیدها به‌صورت وابسته به دوز با عوارض نامطلوب مادری و نوزادی همراه است. از این‌رو در این مطالعه ما اثرات دو داروی غیر اپیوئیدی را بر شدت درد بعد از سزارین به‌صورت کار آزمایی بالینی بررسی کرده‌ایم.

**مواد و روش کار:** در مجموع ۱۲۶ نفر خانم باردارترم وارد مطالعه شدند و به‌صورت تصادفی در گروه‌های مداخله (A و B) و شاهد قرار گرفتند. در گروه A کتامین به میزان ۰/۲ mg/kg و در گروه B ۱ میلی‌گرم میدازولام به‌صورت داخل وریدی بعد از اتمام عمل تزریق شد. در گروه شاهد (C) به همان حجم نرمالین سالیین تزریق گردید سپس متغیرهای مرتبط با درد هر ۱، ۲، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل ثبت گردید.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه ما نشان داد استفاده از این دو دارو در کنترل درد پس از سزارین تفاوت معناداری با همدیگر ندارد ولی در استفاده از مسکن بعد از عمل در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر تفاوت معنی‌دار آماری گزارش شد ( $p=0.01$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه استفاده از کتامین وریدی با دوز کم بعد از عمل سزارین می‌تواند درخواست و مصرف مسکن بعد از عمل را کاهش دهد.

**کلیدواژه‌ها:** عمل سزارین، درد، میدازولام، کتامین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی‌ام، شماره دوازدهم، ص ۹۴۹-۹۴۱، اسفند ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: شاهین‌دژ، خیابان شهید دستغیب، بیمارستان شهید رائی شاهین‌دژ، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۵۴۸۶

Email: Dr.jabbarzadeh@yahoo.com

### مقدمه

جراحی مهم که امروزه در سرتاسر جهان صورت می‌گیرد سزارین است که کنترل درد حاد پس‌از آن به خاطر اهمیت تماس اولیه مادر و نوزاد و تداوم و کیفیت شیردهی از توجه خاصی برخوردار است. دو گروه اصلی داروهای ضد درد اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی برای کنترل درد بعد از سزارین شناخته شده‌اند (۷). در این بین اپیوئیدها انتخاب اصلی در کنترل دردهای شدید و حاد بعد از عمل جراحی محسوب می‌شوند ولی به‌صورت وابسته به دوز و روش مصرف با عوارض نامطلوب مادری و نوزادی همراه‌اند. به‌عنوان مثال می‌توانیم (پتیدین) و یا پنتازوسین که استفاده زیاد و متداولی در کنترل درد پس از سزارین دارند با عوارضی نظیر تاکی‌کاردی، سرگیجه، افزایش فشارخون، خواب‌آلودگی، دپرسیون تنفسی و اضطراب همراه‌اند (۸).

درد پس از عمل جراحی یکی از مشکلات شایع پس از عمل بوده و عامل مهمی در ایجاد نارضایتی بیماران در دوره پس از جراحی محسوب می‌گردد (۱، ۲). شدت درد پس از عمل به فاکتورهای متعددی مانند نوع و طول مدت جراحی، نوع بیهوشی و بی‌دردی مورد استفاده بستگی دارد (۳، ۴). عدم کنترل کافی درد بعد از عمل باعث کاهش ظرفیت حیاتی، کاهش تهویه ریوی، پنومونی، طپش قلب، افزایش فشارخون و افزایش روزهای بستری در بیمارستان و در نتیجه باعث افزایش احتمال عفونت‌های بیمارستانی می‌گردد. در نتیجه کنترل درد پس از عمل یکی از چالش‌های مهم پزشکی بالینی به شمار می‌آید (۵، ۶). یکی از اعمال

<sup>۱</sup> متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان شهید رائی شاهین‌دژ، ایران (نویسنده مسول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نفرولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان شهید رائی شاهین‌دژ، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با هدف تعیین و بررسی اثرات ضد دردی مصرف کتامین و میدازولام وریدی پس از سزارین بر درد حاد بعد از عمل انجام شد. پس از اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی خانم‌های باردار ترم که در سال ۱۳۹۷ جهت انجام سزارین انتخابی به بیمارستان شهید راثی شاهین دژ مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه میانگین‌ها ۱۲۶ نفر در هر گروه ۴۲ نفر انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه داشتن یک بارداری ترم تک قلوئی، فقدان مشکلات زمینه‌ای در بارداری مانند فشار خون حاملگی، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی و مشکلات جنینی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه اعتیاد به مواد و سابقه مصرف بنزودیازپین‌ها، وجود هر گونه بیماری و مشکل زمینه‌ای قبل از بارداری و یا حین بارداری و عدم تمایل به شرکت در مطالعه بود. خانم‌های باردار در صورت داشتن رضایت بر اساس لیست اعداد تصادفی شماره پرونده انتخاب و یکی در میان در گروه‌های مداخله (A و B) و شاهد (C) قرار گرفتند. بعد از انتخاب و توضیح کامل پروسه تحقیق از هر خانم باردار رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. نحوه کار با خط کش درد (VAS)<sup>۱</sup> به صورت کامل به شرکت کنندگان توضیح داده شد. این سه گروه به منظور کنترل تأثیر وزن در غلظت نسبی دارو تا حد ممکن از نظر BMI همسان سازی شدند و مادرانی که در محدوده اضافه وزن بودند وارد مطالعه شدند. از هر سه گروه قبل از انجام بیهوشی شرح حال کامل پزشکی گرفته شد و بی‌حسی توسط متخصص بیهوشی با داروی بی‌حسی موضعی بوپیواکاین ۰/۵ درصد به میزان 12 mg تزریق داخل نخاعی با سوزن شماره ۲۵ از محل فضای بین مهره‌ای L4-L5 انجام شد. تکنیک جراحی در تمام گروه‌ها یکسان بود. در دو گروه مداخله (A و B) به ترتیب در گروه A کتامین به میزان 1mg/۰/۲ به ازای هر کیلو گرم وزن بدن و در گروه B یک سی سی (1mg) میدازولام به صورت وریدی تزریق شد و در گروه شاهد (C) به مادران نرمالین سالیین تزریق گردید. جهت دو سو کور نمودن مطالعه تزریق داروها و دارونما توسط یک نفر از کادر اتاق عمل که نقشی در پروسه بررسی بیماران به عهده نداشت صورت گرفت. بررسی بیماران از نظر متغیرهای مورد مطالعه بعد از مداخله توسط پرستارانی که اطلاعی از گروه‌بندی بیماران در گروه‌های مداخله یا شاهد نداشت انجام شد متغیرهای مورد مطالعه شامل زمان اولین احساس درد که توسط خط کش درد ثبت می‌شود، زمان درخواست اولین دوز مسکن (شیاف یا آمپول) و تعداد مسکن‌های استفاده شده توسط این فرد هر یک، دو، شش و دوازده ساعت بعد از عمل ثبت

بنابراین یافتن راه‌حلی که با حداقل داروی مصرفی و حداقل عوارض جانبی، بتوان بیشترین بی‌دردی را در کنترل دردهای حاد و مزمن فراهم کرد از اولویت‌های تحقیقاتی موجود در این زمینه محسوب می‌گردد (۹). از طرف دیگر در کنترل دردهای نوروپاتیک مانند دردهای بعد از عمل جراحی استفاده از داروهای نظیر داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، ترامادول، آگونیست گیرنده گابا آمینوبوتیریک اسید B (GABA) و آنتاگونیست گیرنده (NMDA) جز خطوط درمان محسوب می‌شوند (۱۰، ۱۱). کتامین، جز داروهای هوشبری غیر باربیتوراتی سریع‌الاثربا حاشیه ایمنی بالا محسوب می‌گردد. کتامین در دوزهای پایین‌تر از حد بیهوشی جهت درمان دردهای مزمن و مقاوم، نوروپاتی، افسردگی‌های مقاوم، کنترل درد بعد از عمل و کنترل و پیش‌گیری لرز بعد از عمل استفاده می‌شود (۱۲). کتامین به‌عنوان آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های (NMDA) عمل می‌کند و نقش این گیرنده‌ها در پردازش داده‌های ورودی درد بسیار حائز اهمیت است (۱۳). باین‌حال استفاده از کتامین می‌تواند عوارض جانبی سایکومیمتیک، مانند خواب‌آلودگی یا توهم را به همراه داشته است و علی‌رغم آزمایشات تجربی در حیوانات، استفاده از کتامین در انسان نتایج متغیری را همراه داشته است (۱۴). تنها در ۵۸ درصد کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته کتامین سبب القای بی‌دردی بیشتر پس از عمل در مقایسه با دارو نما شده است (۱۵). استفاده از کتامین داخل وریدی برای کاهش درد بعد از عمل در برخی مطالعات مفید گزارش شده درحالی‌که گروه دیگری از مطالعات منافع بالینی را برای این دارو بیان نکرده‌اند (۱۶-۱۸). از سوی دیگر استفاده از میدازولام که یکی از شایع‌ترین بنزودیازپین‌های مورد استفاده در بیهوشی است به‌دلیل مدولاسیون گیرنده‌های GABA، انتقال سیگنال‌های حس درد در طناب نخاعی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۹). اثرات بی‌دردی میدازولام داخل نخاعی در مطالعات متعددی و با بیماران و شرایط مختلف آزمایش شده است (۲۰، ۲۱). اما مطالعات در مورد اثرات داخل وریدی آن در مورد درد حاد بعد از سزارین خیلی کم بوده (۲۲) و نیز اینکه آیا کدام یک از دو داروی کتامین و میدازولام در کاهش نیاز بیمار به داروهای ضد درد بعد از سزارین بهتر عمل می‌کنند، هنوز مشخص نشده است. لذا ما در این پژوهش برآنیم تا اثرات این دو داروی متفاوت بیهوشی را به صورت داخل وریدی بعد از عمل بر درد بعد از سزارین بررسی کنیم.

## مواد و روش کار

<sup>۱</sup> visual analogue pain score

زمان مختلف ۱، ۲، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل سزارین و بی‌حسی نخاعی با استفاده از معیار VAS سنجیده شده که در سه سطح شدید، متوسط و ضعیف گزارش شده است. همانطور که در جدول شماره دو نشان داده شده است بین هر سه گروه کنترل، کتامین و میدازولام بر اساس معیار VAS شدت درد شدید در طی ساعت‌های اول در گروه میدازولام بیشتر بوده است در صورتیکه در ساعت دوم شدت درد شدید در گروه کتامین بیشتر از میدازولام و در گروه کنترل شدت درد شدید بیشتر از دو گروه دارو بود. در ساعت ششم در گروه کتامین شدت درد شدید بیشتر از دو گروه دیگر و در ساعت دوازدهم هیچکدام از گروه‌ها شدت درد شدید را گزارش نکرده و شدت درد متوسط در گروه کتامین بیشتر از دو گروه دیگر بود ولی از نظر آماری در هیچیک از گروه‌ها معنی‌دار نبود (به ترتیب سطح معنی‌داری در ساعت اول دوم و ششم و دوازده ساعت بعد از عمل ۰/۵۹ و ۰/۱۴ و ۰/۵۳ و ۰/۴۴). از نظر بروز عوارض با توجه به دوز کتامین مورد استفاده در هیچکدام از مادران مورد مطالعه عوارضی نظیر هذیان و دلیریوم مشاهده نشد. همان طور که در جدول شماره یک نشان داده شده میانگین مصرف مسکن (شیاف و آمپول پتدین) بعد از عمل در گروه کتامین، میدازولام و کنترل با هم مقایسه شد. به نحوی که از نظر توزیع فراوانی نسبی مصرف مسکن بین گروه‌ها تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p=0.01$ ) به نحوی که در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر (میدازولام و نرمال سالین) میانگین مصرف شیاف یا آمپول کم‌تر بود. مصرف آمپول در گروه کنترل بیشترین فراوانی را داشت (۳۵/۷ درصد) و در گروه دریافت‌کننده میدازولام نسبت به گروه دریافت‌کننده کتامین آمپول بیشتری مصرف شده بود (۳۱ درصد در مقایسه با ۱۹ درصد). مصرف شیاف در گروه دریافت‌کننده کتامین کم‌تر از گروه دریافت‌کننده میدازولام بود و مصرف آمپول در کنار شیاف در هر سه گروه تقریباً برابر بود (۴۲ درصد از بیماران در هر سه گروه) و تفاوت مشاهده شده در توزیع فراوانی نسبی مصرف مسکن بین گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0.01$ ).

گردید. در صورتی که میزان نمره VAS بیمار بیشتر از ۵ بود شیاف دیکلوفناک تجویز می‌شد و اگر درد بیمار در مرحله بعد کاهش نمی‌یافت، میزان ۲۵ میلی‌گرم پتدین عضلانی تزریق می‌شد. جهت رعایت حریم خصوصی بیماران و مسائل اخلاقی اطلاعات بیماران کاملاً به صورت محرمانه نگه داشته شده و در صورتی که بعد از تحویل بیماران به بخش میزان ریت قلبی و یا فشارخون بیست در صد مقدار پایه افزایش می‌یافت میزان ۲۵ میلی‌گرم پتدین عضلانی تزریق می‌شد و این فرد از مطالعه خارج می‌گردید. بعد از جمع‌آوری داده‌ها از طریق پرسشنامه نهایتاً آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با تست ANOVA یک طرفه انجام شد که سطح معنی‌دار کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

در مجموع ۱۲۶ مادر باردار با حاملگی ترم وارد مطالعه شدند و هیچ یک از آنها از مطالعه خارج نشدند حداقل سن شرکت‌کننده‌ها در این مطالعه ۱۷ و حداکثر سن آنها ۴۴ سال بود. میانگین سنی در شرکت‌کننده‌ها در گروه کنترل ۳۱/۱۷ سال، گروه کتامین ۳۰/۲۶ سال و در گروه میدازولام ۳۱/۶۰ سال محاسبه شد که هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر آماری با هم نداشتند ( $p=0.56$ ). هیچ تفاوت معنی‌داری بین جنسیت نوزادان (دختر، پسر) مشخص نشد ( $p=0.576$ ). همچنین هیچ تفاوتی بین میزان تحصیلات مادران در گروه‌های مورد بررسی با یکدیگر گزارش نشد ( $p=0.487$ ). هیچ تفاوت معنی‌داری بین تعداد ضربان قلب در بین سه گروه مطالعه در هیچ زمانی از مطالعه مشاهده نشد ( $p=0.901$ ). تفاوت معنی‌داری بین مقایسه داخل گروهی میانگین فشارخون سیستولی در چهار زمان مختلف بررسی در بین گروه‌های کنترل ( $p=0.31$ )، کتامین ( $p=0.73$ ) و در گروه میدازولام وجود نداشت. در مورد مقایسه داخل گروهی میانگین فشارخون دیاستولی نیز تفاوت معنی‌داری گزارش نشد و در سطح معنی‌داری در گروه کنترل ( $p=0.257$ )، کتامین ( $p=0.61$ ) و در گروه میدازولام ( $p=0.55$ ) گزارش شد (جدول شماره ۱). شدت درد در این مادران در چهار

جدول (۱): مقایسه ویژگی‌های بالینی و جمعیت شناختی بین سه گروه مورد بررسی

P value	میانگین ± انحراف معیار			متغیر *
	میدازولام	کتامین	کنترل	
۰/۵۶	۳۱/۶۰ ± ۴/۶۴	۳۰/۲۶ ± ۶/۴۳	۳۱/۱۷ ± ۰/۹۴	سن
&۰/۷۳	۲/۲۱ ± ۱/۳	۱/۹۸ ± ۰/۹۲	۲/۱۲ ± ۰/۹۲	گراوید
۰/۶۱	۰/۸۱ ± ۰/۷۷	۰/۷۹ ± ۰/۶۸	۰/۹۳ ± ۰/۷۴	پاریتی

P value	میانگین ± انحراف معیار			گروه	متغیر *
	میدازولام	کتامین	کنترل		
.054	18(42/9)	16(38/1)	21(50)		جنسیت
	24(57/1)	26(61/9)	21(50)		نوزاد
**.048	1 (2/4)	.	.		
	11 (26/2)	16 (38/1)	15 (35/7)		سطح
	9 (21/4)	8 (19)	3 (7/1)		تحصیلات
	2 (4/8)	2 (4/8)	5 (11/9)		مادر
	9(21/4)	8(19)	12 (28/6)		
	10(23/8)	8(19)	7(16/7)		
.057	6 (14/3)	12 (28/6)	8(19)		
	12(28/6)	8(19)	7(16/7)		سطح
	6(14/3)	6(14/3)	8(19)		تحصیلات
	8(19)	11(26/2)	12(28/6)		پدر
	10(23/8)	5(11/9)	7(16/7)		
.084	84/02±3/99	83/60±6/6	83/40±4/19	ضربان قلب 1	
.037	83/52±2/51	83/26±4/3	84/45±4/45	ضربان قلب 2	
.05	82/8±3/9	83/71±3/54	83/26±3/43	ضربان قلب 3	
&.054	82/2±4/42	82/52±4/52	82/57±3/31	ضربان قلب 4	
&.022	107/40±9/33	105/12±9/27	107/98±10/99	فشارخون سیستولیک 1	
&.079	67/38±7/67	67/62±9/58	68/69±8/98	فشارخون دیاستولیک 1	
&.033	105/52±7/99	106/31±10/65	108/69±9/94	فشارخون سیستولیک 2	
&.064	68/45±8/45	68/45±8/45	68/33±8/24	فشارخون دیاستولیک 2	
&.036	105/95±8/57	105/95±8/57	104/52±7/4	فشارخون سیستولیک 3	
&.028	66/90±5/63	66/67±6/50	66/67±6/50	فشارخون دیاستولیک 3	
&.099	104/56±7/73	105±7/41	104/52±8/61	فشارخون سیستولیک 4	
&.033	67/02±6/9	68/33±6/50	66/2±6/61	فشارخون دیاستولیک 4	
**.01	22(52/4)	23(54/8)	22(52/4)	هیچکدام	مصرف مسکن
	13(31)	8(19)	15(35/7)	آمپول پتیدین 25 میلی گرم	
	2(4/8)	.	9(21/4)	شیاف دیکلوفناک 1 میلی گرم	
	5(42)	2(42)	5(42)	آمپول پتیدین 25 میلی گرم & شیاف دیکلوفناک 1 میلی گرم	

×در متغیرهای کمی میانگین ± انحراف معیار و در متغیرهای کیفی فراوانی (درصد) گزارش شده است.

\*\*Fisher exact test, &Kruskal-Wallis Test

جدول (۲): مقایسه شدت درد در مقاطع زمانی مورد سنجش در سه گروه مورد بررسی

P value	میدازولام	کتامین	کنترل	گروه مورد بررسی	
				شدت درد	
*۰/۵۹	۳۴ (۸۱)	۳۰ (۷۱/۴)	۳۵ (۸۲/۳)	خفیف	۱ ساعت بعد از عمل
	۶ (۱۴/۳)	۱۱ (۲۶/۲)	۶ (۱۴/۳)	متوسط	
	۲ (۴/۸)	۱ (۲/۴)	۱ (۲/۴)	شدید	
۰/۱۴	۲۴ (۵۷/۱)	۱۶ (۳۸/۱)	۱۷ (۴۰/۵)	خفیف	۲ ساعت بعد از عمل
	۱۵ (۳۵/۷)	۲۰ (۴۷/۶)	۱۵ (۳۵/۷)	متوسط	
	۳ (۷/۱)	۶ (۱۴/۳)	۱۰ (۲۳/۸)	شدید	
۰/۵۳	۲۸ (۶۶/۷)	۲۲ (۵۲/۴)	۲۳ (۵۴/۸)	خفیف	۶ ساعت بعد از عمل
	۱۱ (۲۶/۲)	۱۲ (۲۸/۶)	۱۲ (۲۸/۶)	متوسط	
	۳ (۷/۱)	۸ (۱۹)	۷ (۱۶/۷)	شدید	
۰/۴۴	۳۳ (۷۸/۶)	۳۲ (۷۶/۲)	۳۷ (۸۸/۱)	خفیف	۱۲ ساعت بعد از عمل
	۹ (۲۱/۴)	۱۰ (۲۳/۸)	۵ (۱۱/۹)	متوسط	
	-	-	-	شدید	

\*Fisher's Exact Test

## بحث و نتیجه‌گیری

هدف بررسی اثرات ضد دردی کتامین وریدی در زنان باردار بعد از سزارین به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی، دو سو کور انجام داده-اند، ۶۰ زن که تحت سزارین قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند گروه مورد کتامین را با دوز ۰/۲ mg/kg و گروه شاهد نرمال سالیین با حجم مشابه را قبل از عمل دریافت کردند متغیرهای مورد بررسی شامل شدت درد بعد از جراحی با مقیاس آنالوگ بصری (VAS) بود که در طی دقیقه‌های صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰ و ۱۸۰ دقیقه و ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل بررسی شد علاوه بر این میانگین مصرف مواد مخدر در ۲۴ ساعت بعد از عمل بین دو گروه نیز مقایسه شد. نتایج این مطالعه هیچ اختلاف آماری معنی‌داری را در میانگین VAS بین دو گروه گزارش نکرد ( $F = 0.15$ ,  $P = 0.70$ ). ولی بین میانگین تعداد شیاف‌های مصرفی دیکلوفناک و میانگین زمان شروع اول دوز بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت (به ترتیب  $p = 0.76$  و  $p = 0.87$ ) در گروه مورد هیچ مصرفی از پتیدین گزارش نشد در حالی‌که در گروه شاهد ۲۰ درصد مصرف پتیدین گزارش شد ( $p = 0.02$ ) نتایج این مطالعه بیان کرد که مصرف پروفلاکسی کتامین قبل از عمل می‌تواند در کاهش مصرف مسکن بعد از عمل مؤثر باشد (۲۴). که این یافته در مطالعه ما نیز گزارش شد در مطالعه‌ای که توسط Sen S و همکارانش در ۲۰۰۵ در ترکیه و با هدف مقایسه اثرات ضد دردی فنتانیل و کتامین داخل وریدی با دوز کم بعد از انجام سزارین انجام داده‌اند ۹۰ بیمار سزارین وارد مطالعه

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با هدف تعیین و بررسی اثرات ضد دردی مصرف کتامین و میدازولام وریدی پس از سزارین بر درد حاد بعد از عمل انجام شد کنترل نامناسب درد پس از جراحی موجب عوارض کوتاه مدت و بلند مدت می‌شود. بنابر این استفاده از ضد دردهای مناسب پس از جراحی موجب فعالیت زودتر مادر، مراقبت بهتر از نوزاد (شامل تغذیه با شیر مادر و ارتباط مادر و نوزاد) و جلوگیری از موربیدیتی‌های پس از جراحی می‌شود. استفاده از کتامین به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای NMDA در بی درد پس از جراحی و پیشگیری از دردهای نوروپاتییک مؤثر است (۲۳). نتایج مطالعه حاضر ما نشان داد که مصرف داروی کتامین با دوز ۰/۲ mg/kg و میدازولام با دوز 1mg در کاهش درد بعد از سزارین نسبت به کنترل (نرمال سالیین) اثر مشابهی دارد و بین گروه‌های مداخله و گروه کنترل در کنترل شدت درد پس از عمل تفاوتی معنی‌دار آماری وجود ندارد اما در میزان درخواست و مصرف مسکن بین سه گروه تفاوت معنی‌داری گزارش شد به نحوی که در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر کم‌تر بود و از نظر آمار معنی‌دار بود. به نحوی که از نظر توزیع فراوانی نسبی مصرف مسکن بین گروه‌ها تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p=0.01$ ) به نحوی که در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر (میدازولام و نرمال سالیین) میانگین مصرف شیاف یا آمپول کم‌تر بود. در مطالعه‌ای که توسط میلانی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ و با

گزارش نشد. در این مطالعه ما علاوه بر کتامین از میدازولام داخل وریدی با دوز ۱ میلی‌گرم استفاده کردیم که هیچ تفاوتی در زمینه بی‌دردی در این گروه نسبت به گروه کنترل یا کتامین گزارش نشد. گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) مهم‌ترین انتقال دهنده عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی است و محل اثر اصلی عملکرد بنزودیازپین‌ها مانند میدازولام گیرنده‌های GABA پیش سیناپسی در شاخ خلفی طناب نخاعی است پس احتمالاً روش استفاده داخل نخاعی و قبل از عمل آن می‌تواند سبب اثربخشی خاصیت ضد درد میدازولام گردد. (۳۰) همانطور که در قسمت روش توضیح داده شده این مطالعه با هدف تعیین و بررسی اثرات ضد دردی مصرف کتامین با دوز کم 0.2 mg/kg و میدازولام وریدی پس از سزارین بر درد حاد بعد از عمل بر روی خانم‌های باردار با حاملگی ترم فاقد هیچ‌گونه بیماری داخلی جراحی که برای سزارین الکتیو مراجعه کرده بودند انجام شد. از محدودیت این مطالعه می‌توان به عدم همکاری خانم‌های باردار در انجام مطالعه اشاره کرد که در این صورت فرد مورد نظر از مطالعه حذف و فرد دیگری جایگزین شد نتیجه مطالعه ما نشان داد که مصرف کتامین یا میدازولام بعد از عمل هیچ تفاوتی در شدت درد نسبت به گروه کنترل ایجاد نمی‌کنند. هر چند که مصرف کتامین سبب کاهش معنی‌دار مصرف مسکن و مخدر می‌گردد به نظر می‌رسد تأیید این نتیجه نیازمند انجام تحقیقات بیشتر است. با توجه به تأثیر سریع کتامین در جلوگیری از تبدیل درد حاد به درد مزمن، بررسی بیماران از نظر تأثیر کتامین در کنترل دردهای مزمن بعد از اعمال جراحی در آینده می‌تواند نتایج جالبی را به همراه داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

از معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی و مشاور آماری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی ارومیه و همچنین تمام پرسنل محترم اتاق عمل و بخش مامایی بیمارستان شهید رانی شاهین‌دژ و مادران مورد مطالعه که در مدت تحقیق همکاری لازم را با ما داشته‌اند نهایت قدردانی و تشکر می‌شود.

### References:

1. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83(1):11-25.
2. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, Padilla G, Paul SM, Rodríguez-Ortiz

شدند که به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند در گروه کنترل نرمال سالی، در گروه دوم کتامین (0.15 mg/kg) و در گروه سوم فنتانیل ۱۰ mg استفاده شد زمان درخواست برای بی‌دردی در گروه کتامین (۱۹۷ دقیقه) نسبت به دو گروه بعدی گروه فنتانیل (۱۶۵ دقیقه) و گروه کنترل (۱۴۴ دقیقه) بسیار بیشتر بود (۲۵) هر چند در مطالعات که قبلاً صورت گرفته کتامین نسبت به پلاسبو نقش معنی‌داری در کنترل درد بعد از عمل داشته و اکثر مطالعات سودمندی مصرف کتامین در بی‌دردی پس از عمل سزارین را گزارش کرده‌اند ولی در تمام این مطالعات دوز کتامین استفاده شده بین ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن تزریق عضلانی و تا ۲ میلی‌گرم به‌صورت خوارکی بوده است. البته نتایجی مشابه نتایج مطالعه ما در مطالعه Han SY و Ghobadifar MA نیز گزارش شده است بطوریکه نتایج آن مطالعات نشان داده که استفاده از کتامین با دوز پایین اثرات ضد دردی ندارد (۲۶، ۲۷) ولی در مطالعه‌ای که توسط Ghazisaeede و همکارانش به‌صورت مورد شاهدهی انجام شده بیان شد که استفاده از کتامین در دوز کم 0.2 mg/kg سبب ایجاد تفاوت معنی‌دار آماری در مقایسه VAS می‌شود ( $P < 0.001$ ). البته در این مطالعه از کتامین به‌صورت Preemptive analgesia استفاده شده بود. نتایج مطالعه‌ی آنها همچنین گزارش کرد که استفاده از کتامین سبب کاهش درخواست و مصرف مسکن بعد از عمل نسبت به گروه کنترل می‌شود که در مطالعه ما نیز گزارش شد (۲۸). مشخص شده در دردهای نوروپاتی، فعالیت نورون‌های مسیر گلوتامینرژیک از طریق رسپتورهای NMDA افزایش چشمگیری می‌یابد و در نهایت با فعالیت PKC و بیان proto-oncogen سبب افزایش حساسیت به درد می‌شود. بنابراین بلوک این گیرنده‌ها سبب تخفیف درد می‌گردد. کتامین به‌عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی رسپتورهای NMDA با بلوک این گیرنده‌ها در غشا پس سیناپسی شاخ خلفی نخاع مانع انتقال درد به سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد و در نتیجه با کاهش حساسیت سیستم مرکزی سبب تسکین درد و کاهش نیاز به مسکن می‌گردد. این نتیجه نیز در مطالعه ما نیز گزارش شد (۲۹). هر چند به‌دلیل دوز کم و استفاده بعد از عمل کتامین تغییری در مقایسه VAS

- P, et al. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain* 2011;27(7):561-6.
3. Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional administration of intravenous or subcutaneous

- infiltration of low dose ketamine suppresses post operative pain after appendectomy. *J Poul Res* 2012;5(1):1-6.
4. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(6):1098-105.
  5. Rakic AM, Golembiewski J. Low-dose ketamine infusion for postoperative pain management. *J Perianesth Nurs* 2009;24(4):254-7.
  6. Cousins MJ, Power I, Smith G. 1996 Labat lecture: pain –a persistent problem. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(1):6-21.
  7. Madineh H, Rajaei M, Ghaherei H, Akhlaghi M, Gangi F. The effect of intravenous low dose ketamine on postoperative pain. *JSKUMS*. 2005;7(2):29-34.
  8. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of Remifentanyl induced analgesia, hyperalgesia and tolerance by small dose Ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003;96(3):726-32.
  9. Ribeiro I, Nunes F, Ghira M. Evaluation of analgesia after caesarean section. *Acta Med Port* 2001;14(4):395-8.
  10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237-51.
  11. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther* 2017;6(1):25-33.
  12. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+ ketamine. *Anesth Analg* 2004;98(5):1413-8.
  13. Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(3):217-21.
  14. Minville V, Fourcade O, Girolami JP, Tack I. Opioid induced hyperalgesia in mice model of orthopedic pain: preventive effect of Ketamine. *Br J Anesth* 2010;104(2):231-8.
  15. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of Nmethyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98(5):1385-400.
  16. Abate SM, Belihu AE. Efficacy of low dose bupivacaine with intrathecal fentanyl for cesarean section on maternal hemodynamic: Systemic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth* 2019; 13(4):340-351.
  17. Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain* 2010;26(2):223-6.
  18. Bilgen S, Köner O, Türe H, Menda F, Fiçicioğlu C, Aykaç B. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: A prospective randomized study. *Minerva Anestesiol* 2012;78(3):442-9.
  19. Kuriyama K, Yoneda Y. Morphine induced alterations of gaminobutyric acid and taurine contents and L-glutamate decarboxylase activity in rat spinal cord and thalamus: possible correlates with analgesic action of morphine. *Brain Res* 1978;148(3):163-79.
  20. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008;36(3):365-73.
  21. Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal

- anaesthesia.. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47(9):1101-5.
22. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008;36(6):365-73.
23. Pan W, Zhang GF, Li HH, Ji MH, Zhou ZQ, Li KY. Ketamine differentially restores diverse alterations of neureligns in brain regions in a rat model of neuropathic pain-induced depression. *Neuroreport*. 2018;29(10):863-9.
24. Milani F, Haryalchi K, Sharami SH, Faraji R, Asgharnia M, Salamat F, et al. The Effect of Low - Dose Ketamine (Preemptive Dose) on Postcesarean Section Pain Relief. *AJOL* 2014;3(2):97-100.
25. Sen S, Ozmert G, Aydin ON, Baran N, Caliskan E. The persisting analgesic effect of low-dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(7):518-23.
26. Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, et al. The Effect of Low-dose Ketamine on Post-caesarean Delivery Analgesia after Spinal Anesthesia. *Korean J Pain* 2013;26(3):270-6.
27. Ghobadifar MA, Mosallanezhad Z, Kashafi Jahromi E, Gitiforouz M. Comments on "The Effect of Low-dose Ketamine on Post-caesarean Delivery Analgesia after Spinal Anesthesia". *Korean J Pain* 2014;27(1):90-1.
28. Ghazi Saidi K, Hajipour A. Effects of preemptive Ketamine on post-cesarean analgesic requirement *Acta Medica Iranica* 2002;40(2):100-3.
29. Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000;90(2):408-14.
30. Tucker AP, Mezzatesta J, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesthesia Analgesia* 2004;98(6):1521-7.



## THE EFFECT OF KETAMINE AND MIDAZOLAM IN REDUCING USE OF SEDATIVES FOLLOWING SPINAL ANESTHESIA IN ELECTIVE CESAREAN

*Siyavoosh Jabbarzade<sup>1</sup>, Amin Abdollahzade Fard<sup>2</sup>, Leila Norozi<sup>3</sup>, Sima oshnouei<sup>4</sup>*

*Received: 06 Oct, 2019; Accepted: 29 Dec, 2019*

### Abstract

**Background & Aims:** Acute postoperative pain control after the cesarean section is important due to the importance of the primary contact between the mother and the infant. Two main groups of opioid and non-opioid analgesics are known for controlling pain after cesarean section. The use of opioids in a dose-dependent manner is accompanied by adverse maternal and neonatal complications. Therefore, in this study, we investigated the effect of two non-opioid drugs on the severity of pain after cesarean delivery as a clinical trial.

**Materials & Methods:** A total of 126 pregnant women enrolled in the study and they were randomly assigned to intervention (A, B) and control groups. In group A, ketamine was injected at 0.2 mg/kg and in group B (1 mg) midazolam was injected intravenously after the surgery. In the control group (C) normal saline was injected. Then, pain-related variables were recorded every 1, 2, 6, and 12 hours after the operation.

**Results:** The results of our study showed that there is no significant difference in the use of these two drugs in control of pain after cesarean section, but there was a significant difference in the use of postoperative analgesia in ketamine group compared to the other two groups ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** Based on the results of this study, the use of low dose venous ketamine after cesarean section can reduce the demand and use of postoperative analgesics.

**Keywords:** cesarean, pain, midazolam, ketamine

**Address:** Shahid Rati Hospital, Shahid Dastgheyb st., Shahin Dezh, Iran.

**Tel:** +989141415486

**Email:** Dr.jabbarzadeh@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 30(12): 940 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Professor of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Shahid Rati Hospital, Shahin Dezh, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Assistant Professor of Physiology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> MSc of Physiology, Urmia University of Medical Sciences, Shahid Rati Hospital, Shahin Dezh, Iran

<sup>4</sup> MSc of epidemiology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran